

Oponentský posudek na dizertační práci Mgr. Miroslava Vetríka

“Nové biodegradovatelné hydrogely”

Předkládaná doktorská dizertační práce je zaměřena na aktuální tematiku, která významně přispívá k rozvoji vědeckého poznání v oblasti přípravy nových biomedicínálních polymerů využitelných v oblasti tkáňového inženýrství.

Hydrolyticky štěpitelné nosiče na bázi hydrogelů patří mezi nejčastěji využívané materiály v tkáňovém inženýrství. V poslední době se výzkum v této oblasti zaměřuje na přípravu selektivně štěpitelných materiálů, tzv. “smart” hydrogelů. V souladu s těmito trendy byly v rámci dizertační práce navrženy, syntetizovány a charakterizovány dvě nové chemické sloučeniny využitelné jako biodegradovatelná síťovadla pro přípravu hydrogelů se specifickými vlastnostmi (selektivně degradující v kyselém pH a selektivně štěpitelné v redukčním prostředí). Oba typy síťovadel byly následně použity pro přípravu hydrogelů, byla sledována biodegradace hydrogelu ve specifických podmínkách a charakterizovány produkty hydrolýzy.

Dalším řešeným tématem byla příprava degradovatelných hydrogelů obsahujících ve struktuře kombinaci přírodního a syntetického polymeru. Byla vyvinuta technika pro přípravu přírodního polymeru, glykogenu, ve formě nanovláken. Vystavení nanovláken působení par ethylkyanoakrylátu vedlo k modifikaci hydroxylových skupin glykogenu, následná aniontová polymerizace kyanoakrylátu umožnila přípravu biokompatibilních roubovaných polymerů při zachování nanovlákněné struktury glykogenu. Připravený polymerní materiál byl nerozpustný ve vodě a současně si zachoval degradabilitu. Hybridní polymery byly charakterizovány a následně použity pro studium hydrolytické degradace *in vitro*.

Posledním řešeným tématem byla příprava makroporézního hydrogelového nosiče s kovalentně navázaným serotoninem. Připravený hydrogel byl charakterizován a následně použit pro biologické testy *in vitro* a *in vivo*.

Struktura dizertační práce dobře koncepčně zpracovaná a zahrnuje organickou syntézu, různé polymerizační techniky, fyzikálně-chemické metody charakterizace a biologické testy.

Práce je zpracována jako soubor čtyř komentovaných publikací, z nichž u tří je doktorand hlavním autorem. V doprovodném textu je přehledný úvod do řešené problematiky.

Vysoká publikační aktivita studenta, který je autorem a spoluautorem 15 článků v zahraničních recenzovaných časopisech dokládá, že student je schopen kvalitně vykonávat vědecko-výzkumné práce a kvalifikovaně zhodnotit a diskutovat získané výsledky

K práci mám následující připomínky a dotazy, které však nesnižují celkovou odbornou úroveň této dizertační práce.

Formální připomínky:

- a) Titulní strana v českém jazyce – nesprávně uvedený název pracoviště, nesprávný název dizertační práce.
- b) V seznamu zkratk chybí TE (tissue engineering) a ECM (extracellular matrix).
- c) Popis obrázků A6, A11 – uvádění popisu na další straně je pro čtenáře nevyhovující
- d) TAB A4 – Equilibrium swollen; chybí state.
- e) Str. 57 potvrzení mechanismu degrace bylo zřejmě provedeno metodou HPLC a ne HLPC.
- f) Není použita jednotná úprava hmotnostních procent – jsou uvedeny 3 varianty psaní %wt, wt%, wt. %.
- g) Není použit správný formát psaní °C.
- h) V některých názvech chemických sloučenin nejsou plně respektována pravidla IUPAC (např. poly(D,L-lactic-co-glycolic) acid, místo poly(*D,L*-lactic-*co*-glycolic) acid; str. 19).
- i) Na str. 32 - formulace: a new type of scalfold was described and developed.
- j) Str. 56 – 1. odstavec je použit jiný typ písma.
- k) Poly(ethylene oxide) chybí e na konci slova (str. 72, 73).
- l) Fig. A8. – v popisu obrázku je uvedena stejná informace dvěma různými větami.
- m) Pro větší srozumitelnost a gramatickou správnost by bylo lepší používat v anglickém textu krátké věty.

Odborné připomínky:

- a) Termín monofunctional monomer (str. 21) je zavádějící, znamená skutečně přítomnost jedné funkční skupiny ve struktuře monomeru nebo chtěl autor uvést přítomnost jedné polymerizovatelné vazby v jeho struktuře (dvojfunkční monomer).
- b) Konstatování na str. 22: Initiators must be used for the initiation of radical polymerization reactions není správné (vylučuje např. termickou autoiniciaci).

- c) Konstatování na str. 27: the amount of water in a hydrogel can be regulated using chemically different monomers, co-monomers and crosslinker není zcela správné; množství vody může být regulováno i jinými faktory a ne pouze chemickým složením hydrogelu (např. reakčními podmínkami - koncentrace iniciátoru, síťovadla, zředění reakční směsi, teplota, intenzita záření; externími faktory – teplota, pH botnacího média).
- d) Str. 58 „a portion of hydrogel becomes soluble“ - hydrogel díky trojrozměrné struktuře není rozpustný.
- e) Proč byly použity hodnoty pH 1,5; 3; 4,8; 6 a 7,4 pro stanovení biodegradace kyselého štěpitelného síťovadla. Jedná se o modelový systém nebo to souvisí s následným použitím hydrogelu?
- f) Fig. A3. - křivka znázorňující erozní chování hydrogelu s kyselým štěpitelným síťovadlem při pH=7 vykazuje vyšší hodnoty v prvních osmi experimentálních bodech. Jedná se o experimentální chybu nebo výsledky prokazují, že hydrogel není úplně stabilní?
- g) Fig. A4. – v popisu je uvedeno, že se jedná o erozní kinetiku. Domnívám se, že vhodnější by bylo uvést závislost degree of degradation (nebo rate of degradation); není zde uvedena teplota, při které byly experimenty prováděny.
- h) Popis Fig. A7. – uvádět diskuzi do popisu obrázku není vhodné; v popisu obrázku a následné diskuzi je uvedeno, že znázorňuje rychlost degradace hydrogelu jako funkci koncentrace síťové hustoty. V obrázku jsou znázorněny grafy odpovídající pouze jednomu typu hydrogelu (B). Nejsou specifikovány podmínky provedení pokusu – hmotnostní (případně molární) poměry hydrogel:roztok, teplota.

Závěr: Konstatuji, že Mgr. Miroslav Vetrík splnil podmínky kladené zákonem na absolventy doktorandského studia a jeho dizertaci **doporučuji k obhajobě** i za podklad pro udělení titulu PhD.



Ing. Zdeňka Sedláková, CSc.